

El sistema renina-angiotensina y su relación con el daño cardiovascular durante la diabetes

The renin-angiotensin system and its relationship to cardiovascular damage during diabetes.

Adriana Pedreañez,¹ Jesús Mosquera,² Nelson Muñoz,³ Diego Tene⁴

Resumen

Las complicaciones cardiovasculares son la principal causa de mortalidad y morbilidad en los pacientes diabéticos, en los que se han descrito cambios en la estructura y función del miocardio. Se han propuesto numerosos mecanismos moleculares que podrían contribuir al daño cardíaco. En este sentido, la angiotensina II (Ang II), un péptido proinflamatorio que constituye el principal efector del sistema renina-angiotensina (SRA) ha tomado un papel relevante. Clásicamente el sistema renina-angiotensina se ha definido como un sistema complejo de enzimas, receptores y péptidos que ayudan a controlar la presión sanguínea y la homeostasia de los fluidos. Sin embargo, en los últimos años este concepto ha experimentado cambios sustanciales. Aunque este sistema se conoce desde hace décadas, los descubrimientos recientes en biología celular y molecular, así como en la fisiología cardiovascular, han introducido mayor conocimiento de su función y su relación con la cardiomiopatía diabética. Por tal motivo, el propósito de esta revisión es analizar el papel de la Ang II en las diferentes vías bioquímicas que podrían implicar la aparición de daño cardiovascular durante la diabetes.

PALABRAS CLAVE: Angiotensina II; enfermedad cardiovascular; diabetes.

Abstract

Cardiovascular complications are the main cause of mortality and morbidity in diabetic patients, in whom changes in the structure and function of the myocardium have been described. Numerous molecular mechanisms to explain cardiac alterations in diabetes have been proposed. In this regard, angiotensin II (Ang II), a pro-inflammatory peptide that constitutes the main effector of the renin-angiotensin system (RAS) has taken a preponderant role. Classically the RAS has been defined as a complex system of enzymes, receptors and peptides that controls blood pressure and fluid homeostasis. However, in recent years, this concept has undergone substantial changes. Although this system has been known for decades, recent discoveries in cellular and molecular biology, as well as in cardiovascular physiology, have introduced greater knowledge about its function and its relationship to the development of diabetic cardiomyopathy. Therefore, the aim of this review is to analyze the role of Ang II in the different biochemical pathways that may be involved in the development of cardiovascular damage during diabetes.

KEYWORDS: Angiotensin II; Cardiovascular disease; Diabetes.

¹ Doctora en Inmunología, docente titular, cátedra de inmunología, Escuela de Bioanálisis, Facultad de Medicina, Universidad del Zulia, Maracaibo, Venezuela.

² Doctor en Ciencias Médicas, Instituto de Investigaciones Clínicas Dr. Américo Negrette, Facultad de Medicina, Universidad del Zulia, Maracaibo, Venezuela.

³ MgS. Docente, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Nacional del Chimborazo, Riobamba, Ecuador.

⁴ MgS. Jefe del Laboratorio Clínico del Hospital General IESS, Riobamba, Ecuador.

Recibido: 2 de septiembre 2020

Aceptado: 28 de febrero 2021

Correspondencia

Adriana Pedreañez
apedreanez@gmail.com

Este artículo debe citarse como:

Pedreañez A, Mosquera J, Muñoz N, Tene D. El sistema renina-angiotensina y su relación con el daño cardiovascular durante la diabetes. Med Int Méx 2022; 38 (1): 130-140.

ANTECEDENTES

Clásicamente el sistema renina-angiotensina se ha definido como un sistema endocrino implicado en la regulación de la presión arterial, la concentración de sodio y el equilibrio de los fluidos extracelulares. Sin embargo, en la actualidad se sabe que el sistema renina-angiotensina se expresa localmente en varios tejidos y ejerce múltiples efectos paracrinos y autocrinos implicados en la fisiología y en la homeostasia de los tejidos.¹ De hecho, el sistema renina-angiotensina juega un papel clave en la proliferación celular, la diferenciación, la migración y la apoptosis, así como en la remodelación de la matriz extracelular.²

El sistema renina-angiotensina se ha estudiado ampliamente y está presente en la mayoría de los vertebrados. Comenzando con el descubrimiento de la renina hace más de un siglo, el sistema renina-angiotensina se ha convertido en un extenso sistema de péptidos bioactivos que resultan de la acción de varias enzimas sobre un solo precursor, el angiotensinógeno. Estos péptidos tienen receptores específicos que producen respuestas celulares únicas en múltiples tejidos.²

Se ha descrito ampliamente que las alteraciones en el sistema renina-angiotensina están implicadas en múltiples enfermedades, como la aterosclerosis, la hipertrofia cardíaca, la diabetes tipo 1 y 2 y la fibrosis renal.² Por otro lado, se ha demostrado que los agentes bloqueadores del sistema renina-angiotensina, como los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina I (ECA) y los bloqueadores de los receptores AT1 de la angiotensina II mejoran el pronóstico de los pacientes con enfermedades cardiovasculares.^{3,4}

Los pacientes con diabetes están en alto riesgo de enfermedad cardiovascular, que es su principal causa de morbilidad y mortalidad. Estos pacien-

tes tienen riesgo de eventos cardiovasculares 2 a 3 veces mayor en comparación con sus contrapartes no diabéticas y la mortalidad asociada con eventos cardiovasculares es de alrededor del 80% en estos individuos.⁵

El objetivo de esta revisión es analizar el papel de la Ang II en las diferentes vías moleculares que podrían llevar a la enfermedad cardiovascular durante la diabetes.

VISIÓN GENERAL DEL SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA EN LA ACTUALIDAD

El sistema renina-angiotensina es un sistema de hormonas, varias enzimas y péptidos inactivos y activos, que en conjunto juegan un papel importante en la regulación de la presión arterial y en la homeostasia de fluidos y electrolitos a través de efectos coordinados en el corazón, los vasos sanguíneos y los riñones.^{1,2,3}

La angiotensina II (Ang II) es la hormona efectora primaria de este sistema que puede actuar ya sea como una hormona sistémica o como un factor producido localmente en los tejidos. En el riñón, las células del aparato yuxtaglomerular sintetizan una aspartil proteasa denominada renina, una enzima muy específica que actúa sobre el angiotensinógeno sintetizado en el hígado, catalizando así el primer paso en una cascada bioquímica de procesos enzimáticos. Al actuar sobre el angiotensinógeno, la renina da origen al decapeptido angiotensina I (Ang I) que posteriormente es convertido en el octapeptido Ang II mediante la acción de la enzima convertidora de angiotensina I (ECA).^{1,6}

La ECA es una glicoproteína con una masa molecular de 18 kDa y dos sitios carboxi-terminales activos, que también puede metabolizar a la bradicinina (BK), un vasodilatador activo y una sustancia natriurética, a un metabolito inactivo.⁶

La Ang II ejerce sus acciones fisiológicas principalmente a través de dos receptores distintos: los receptores de angiotensina II tipo 1 (AT_1) y tipo 2 (AT_2). Aunque la Ang II se une con afinidad similar en ambos receptores, la mayor parte de las funciones de la Ang II están mediadas por la unión al receptor AT_1 .⁷ La unión de la Ang II al receptor AT_1 activa una serie de cascadas de señalización que conducen a la remodelación de los tejidos, a la vasoconstricción aguda y la reabsorción de agua y sal. Mientras que la unión al receptor AT_2 se cree que tiene efectos contrarios, ya que se ha informado que inhibe y antagoniza las funciones mediadas por el receptor AT_1 , a través de respuestas compensatorias, en particular mediante la liberación de óxido nítrico y las propiedades antiproliferativas.⁸

En el año 2000 se informó por primera vez sobre la enzima convertidora de angiotensina tipo 2 (ECA-2), a partir de entonces, se han descrito vías compensatorias del sistema renina-angiotensina.⁹ La ECA-2 escinde a la Ang I para generar Ang 1-9, que luego se convierte en el péptido vasodilatador Ang 1-7 por la acción de la ECA u otras peptidasas. Con mayor eficiencia, ECA-2 también metaboliza directamente a la Ang II para formar Ang 1-7. Este heptapéptido tiene propiedades opuestas a las de la Ang II, promoviendo la vasodilatación y ejerciendo efectos antiproliferativos y antihipertróficos al actuar a través del receptor Mas (MasR).¹⁰ Algunos informes también han descrito la unión de la Ang 1-7 a receptores AT_2 .¹⁰ Además de los componentes anteriores del sistema renina-angiotensina, la Ang II se metaboliza adicionalmente a Ang III por acción de la aminopeptidasa A, para luego convertirse en Ang IV por la acción de la aminopeptidasa N.¹¹ La Ang II también puede convertirse en angiotensina A (Ang A) por la enzima aspartato descarboxilasa derivada de leucocitos mononucleares, lo que lleva a la formación de alamandina, que se ha demostrado se une al receptor D relacionado con Mas y aco-

plado a proteína G.¹¹ La Ang A y la alamandina tienen efectos antagonísticos. La primera induce vasoconstricción y proliferación celular, mientras que la segunda desencadena efectos opuestos. La alamandina puede generarse a partir de la Ang A “perjudicial” y a partir de la Ang 1-7 “protectora”, lo que constituye un eje adicional que modula la regulación de la presión arterial periférica y central y la remodelación cardiovascular en la compleja estructura del sistema renina-angiotensina.¹² **Figura 1**

EL SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA EN EL TEJIDO CARDIACO

En los últimos años se ha publicado una abundante cantidad de trabajos de investigación que demuestran la existencia de múltiples vías enzimáticas para la generación de diferentes péptidos de angiotensina que ejercen sus efectos de una manera específica de acuerdo con el tejido.¹³ El concepto de sistema renina-angiotensina local fue inicialmente cuestionado por el hecho de que la renina se consideraba la enzima específica limitante del sistema renina-angiotensina, un elemento clave en la escisión del angiotensinógeno en Ang-I. Sin embargo, en 1971 Ganten y colaboradores¹⁴ describieron una enzima similar a la renina, presente en el tejido cerebral de perros, que era independiente de la renina renal y plasmática. Este hallazgo marcó el inicio de la demostración de la existencia de un sistema renina-angiotensina tisular. Desde entonces, las vías locales de la angiotensina y su importancia fisiológica se han descrito en diferentes tejidos, incluidos el corazón, los vasos sanguíneos, el riñón, el cerebro, el tejido adiposo, la glándula suprarrenal, el páncreas, el hígado, el sistema reproductivo, el tejido linfático, la placenta y el ojo.¹³

Todos los componentes principales del sistema renina-angiotensina clásico, es decir, renina, angiotensinógeno, ECA, receptores AT_1 y AT_2 , se

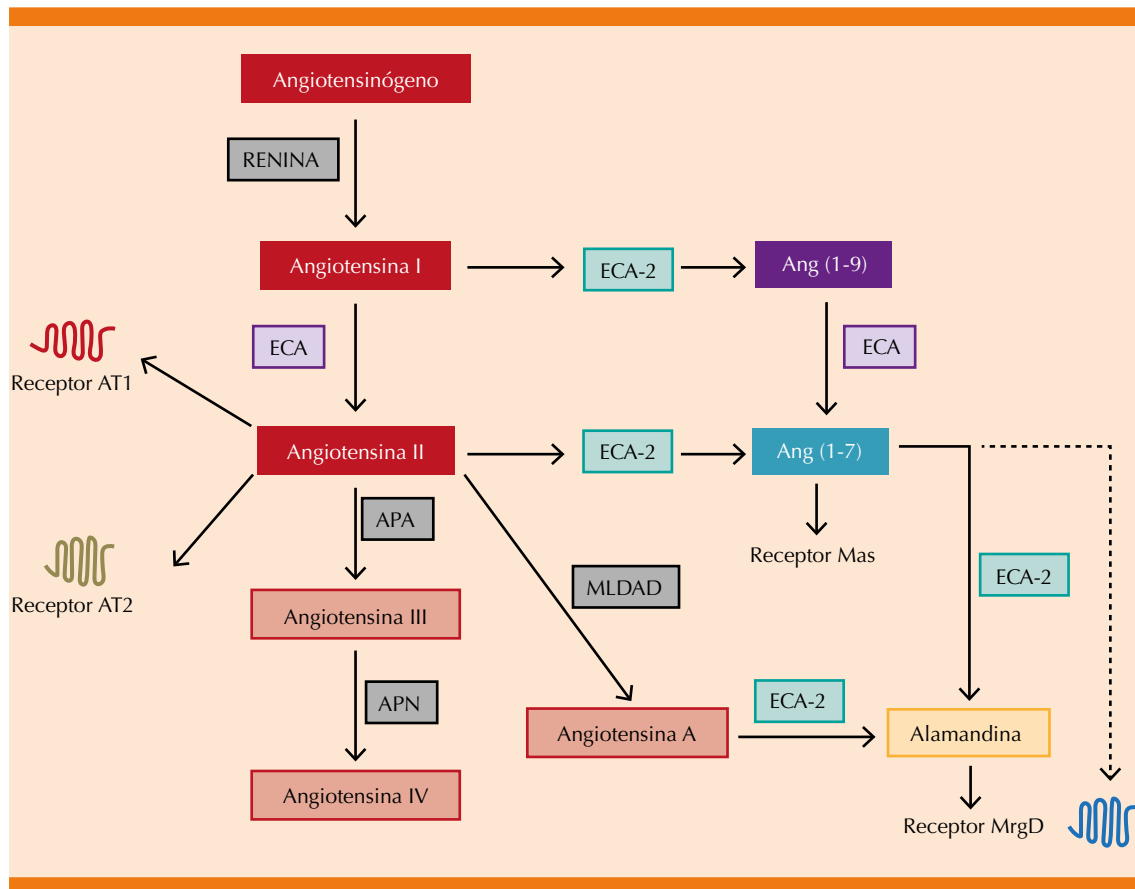


Figura 1. Descripción general del sistema renina-angiotensina:

ECA: enzima convertidora de angiotensina; APA: aminopeptidasa A; APN: aminopeptidasa N; ECA-2: enzima convertidora de angiotensina 2; Ang (1-9): angiotensina 1-9; Ang (1-7): angiotensina 1-7; MLDAD: aspartato descarboxilasa derivada de leucocitos mononucleares; MrgD: receptor D relacionado con Mas acoplado a proteína G.

expresan en el corazón, aunque falta consenso sobre la fuente de renina. Sin embargo, se sabe que independientemente de este hecho, la mayor parte de la Ang II cardiaca es sintetizada *in situ*.¹⁵

La diferencia entre las concentraciones de Ang II circulante y la cardiaca es particularmente prominente en la diabetes. La hiperglucemia aumenta la Ang II tisular incluso en el corazón, lo que induce estrés oxidativo, daño endotelial, vasoconstricción, trombosis, inflamación y remodelación vascular.¹⁶

Varios estudios han demostrado la captación y activación de la prorenina por los cardiomiocitos, con un aumento resultante en las concentraciones intracelulares de Ang II, lo que sugiere que la síntesis de Ang II intracelular podría ocurrir después del secuestro de prorenina y angiotensinógeno por estas células.¹⁷ Por otra parte, Singh y colaboradores¹⁸ demostraron la síntesis de Ang II en miocitos ventriculares de ratas neonatales, utilizando inhibidores enzimáticos específicos, concluyeron que en la síntesis de Ang II estaban implicadas la renina y la ECA;

mientras que la generación de Ang II inducida por alta concentración de glucosa involucró la renina y la quimasa.

Los fibroblastos constituyen el segundo tipo de células principales en el corazón y tienen un papel importante en la remodelación cardíaca en diversas enfermedades. Se ha descrito que los fibroblastos contienen un sistema renina-angiotensina completo y responden a la estimulación produciendo Ang II que induce la producción de matriz extracelular.¹⁹ La estrecha proximidad y la interacción de los miocitos cardíacos y los fibroblastos hacen que los fibroblastos cardíacos sean de importancia crítica cuando se consideran los efectos paracrinos o autocrinos de la Ang II en el corazón. En experimentos previos se demostró que los fibroblastos cardíacos estimulados con altas dosis de glucosa o con isoproterenol producían Ang II de manera intra y extracelular dependiente de la acción de renina y de ECA pero no de quimasas.²⁰ En este contexto, se ha descrito que además de la renina, otras enzimas, como la catepsina D (CTSD), la catepsina G (CTSG) y la tonina, tienen la capacidad de degradar el angiotensinógeno y generar Ang I,²¹ que constituyen vías adicionales para la generación de Ang II que escaparían a los mecanismos de bloqueo conocidos.

Uno de los aportes más importantes en la comprensión del sistema renina-angiotensina local es el descubrimiento del péptido angiotensina (1-12), que puede servir como precursor alternativo para la producción de Ang II. La Ang 1-12 se describió en 2006 e induce la constricción aórtica *ex vivo* y eleva la presión arterial en ratas.²² Este sustrato en presencia de la proteasa de mastocitos (quimasa) se convierte directamente en Ang II en humanos.²³ Los mastocitos normalmente existen en forma intacta dentro del miocardio y pueden activarse liberando enzimas, como la quimasa, en respuesta al estrés agudo, por ejemplo isquemia-reperfusión y estrés oxidativo.²⁴

Estas vías alternativas pueden explicar, en parte, la función dual del sistema renina-angiotensina, no solo como un sistema hormonal circulante, sino también como un sistema regulador específico de tejido que cumple funciones autocrinas, paracrinas e incluso intracrinas.

La observación más significativa con respecto al sistema renina-angiotensina cardíaco es la síntesis intracelular inducida por glucosa y la retención completa de la Ang II en los cardiomiocitos. Estas observaciones son importantes no solo para comprender el sistema renina-angiotensina en la diabetes, sino también para el tratamiento clínico de la miocardiopatía diabética.^{18,20} La etapa clave en los mecanismos efectores del sistema renina-angiotensina es la unión de Ang II a los receptores AT₁. Esto inicia una cascada de transducción de señales que resulta en la síntesis de colágeno por los fibroblastos cardíacos, lo que causa fibrosis e hipertrofia de miocitos, que son la base de la aparición de la hipertrofia cardíaca.²⁵ **Figura 2**

ANGIOTENSINA II Y DAÑO CARDIOVASCULAR EN LA DIABETES

Las enfermedades cardiovasculares siguen siendo la principal causa de morbilidad y mortalidad en la diabetes tipo 1 y 2.²⁶ Más allá del aumento inherente de la mortalidad en los sujetos diabéticos, cuando la diabetes se combina con manifestaciones de enfermedad cardiovascular, es decir trastornos del corazón y los vasos sanguíneos como infarto de miocardio o accidente cerebrovascular, la tasa de mortalidad casi se duplica, lo que lleva a una reducción estimada de la esperanza de vida en aproximadamente 12 años.²⁶ Existen múltiples evidencias que apoyan el hecho ampliamente aceptado de que la activación del sistema renina-angiotensina representa un mecanismo que vincula la diabetes y las complicaciones cardiovasculares.²⁷

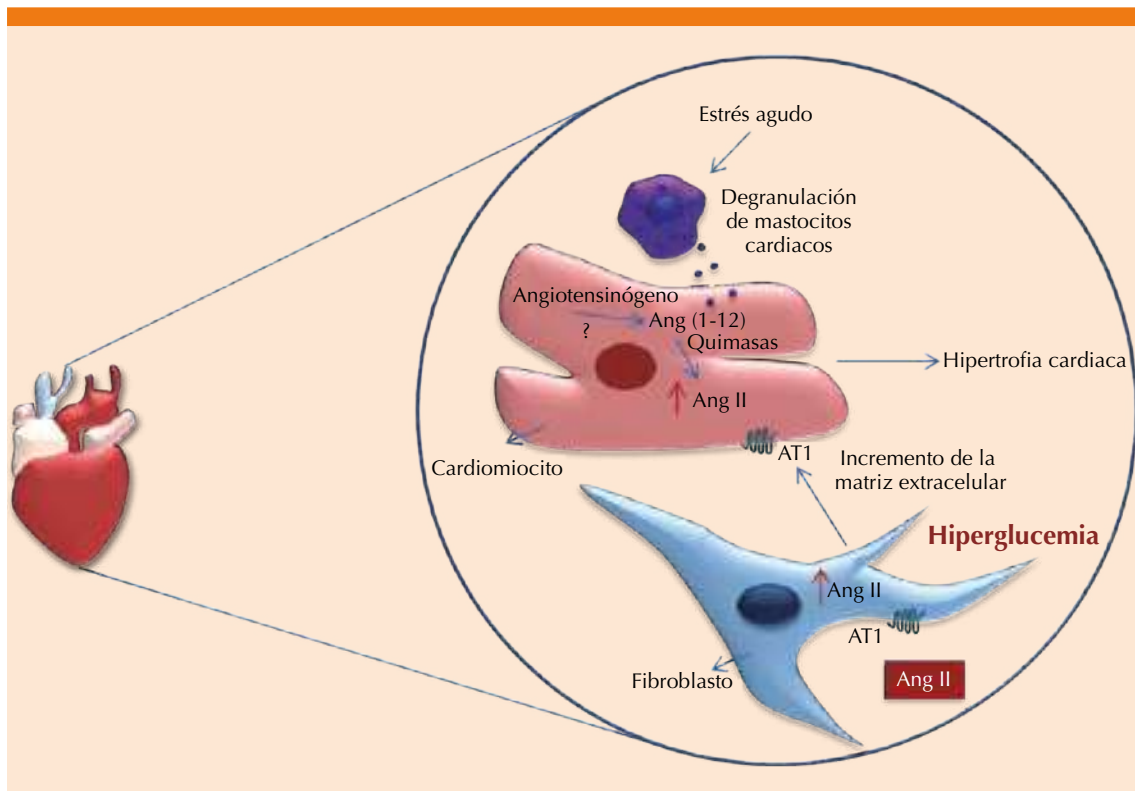


Figura 2. Esquema representativo que sugiere la comunicación paracrina que ocurre entre los fibroblastos y los miocitos cardíacos, así como también la producción de Ang II dependiente de quimasas y el efecto de la hiperglucemia en la producción de Ang II en estas células.

Además de la activación sistémica del sistema renina-angiotensina, la inducción de esta vía también ocurre localmente en el corazón durante la diabetes²⁸ y se ha demostrado que los inhibidores de la ECA reducen el riesgo de insuficiencia cardíaca en pacientes con diabetes o enfermedad cardiovascular establecida.²⁹ La activación del sistema renina-angiotensina en la diabetes también puede contribuir a la inflamación, la fibrosis cardíaca y el estrés oxidativo, lo que favorece la remodelación cardíaca, que podría revertirse o prevenirse mediante su bloqueo.³⁰

Una característica destacada del miocardio diabético es la hipertrofia cardíaca (aumento

de la masa ventricular y del grosor de la pared) que se acompaña de daño de la función sistólica y diastólica.³¹ En este sentido, varios estudios han demostrado aumento de tejido conectivo en corazones de ratones con diabetes inducida por estreptozotocina (STZ), que puede atenuarse mediante el tratamiento con antagonistas de la aldosterona.³² Además de esto, se ha demostrado aumento en la densidad y síntesis del receptor de la Ang II cardíaca, aumento de la producción de anión superóxido y de la apoptosis, que pueden inhibirse, al menos parcialmente, mediante el tratamiento con bloqueadores de los receptores de angiotensina o inhibidores de la ECA.³³ Por ello, este tipo de fármacos siguen siendo la terapia de primera línea para la prevención de

la enfermedad cardiovascular en los pacientes con diabetes.

La hiperglucemia crónica y la resistencia a la insulina juegan un papel importante en el inicio de las complicaciones vasculares de la diabetes e implican una serie de mecanismos que incluyen mayor formación de productos finales de glicación avanzada (AGEs) y la activación del receptor para productos finales de glicación avanzada (RAGE), con la consecuente inducción de estrés oxidativo e inflamación.³¹

Los AGEs son un grupo heterogéneo de compuestos formados por la glicación no enzimática y la glicoxidación de proteínas, ácidos nucleicos y lípidos con azúcares reductores.³⁴ Estos compuestos interactúan con dos tipos principales de receptores: receptores captadores, que eliminan y degradan los AGEs, y los receptores para los AGEs (RAGE, del inglés *receptor for advanced glycation end products*), estos últimos desencadenan respuestas de señalización celular específicas después de la unión de los AGEs. RAGE es un miembro de la superfamilia de las inmunoglobulinas y se une a muchos ligandos además de los AGEs. RAGE puede unirse también a la proteína B1 del grupo de alta movilidad, a las proteínas de unión al calcio S100 (incluida la calgranulina), a la proteína β -amiloide y a la anfotericina.³⁴ El eje AGE-RAGE envía señales bioquímicas a través del factor de transcripción NF- κ B, utilizando vías como la de la proteína cinasas activadas por mitógenos (MAPK; ERK1/2, p38MAPK) y la NADPH oxidasa (nicotinamida adenina dinucleótido fosfato)(Nox) que inducen la expresión de la molécula de adhesión 1, la E-selectina, el factor de crecimiento endotelial vascular y varias citocinas proinflamatorias (IL-1 β , IL-6, TNF- α).³⁵

Existen evidencias de la participación de RAGE en la hipertrofia ventricular inducida por la Ang II. Se ha descrito, que la inhibición de las señali-

zaciones de sistema renina-angiotensina y RAGE inhibe casi por completo la aparición de aterosclerosis asociada con la diabetes experimental.³⁶

Recientemente nuestro laboratorio reportó incremento en la expresión miocárdica de RAGE y ED1 (monocitos/macrófagos) en biopsias de corazón e incremento en la concentración plasmática de endotelina 1 en ratas Sprague Dawley, utilizando un modelo de diabetes experimental inducida con estreptozotocina. Estos parámetros disminuyeron después del tratamiento con enalapril y losartán, lo que sugiere una posible participación de la Ang II como mediadora del proceso inflamatorio a través de la activación de RAGE y de la producción de endotelina 1.³⁷

Las evidencias sugieren que la diabetes se acompaña de un estado proinflamatorio, ya que se ha descrito incremento de los factores que regulan o biomarcan las respuestas inflamatorias, como la proteína C reactiva de alta sensibilidad (hsCRP), los receptores tipo toll (TLR), el estrés oxidativo, el aumento de la expresión del NF- κ B, el aumento de los AGEs y el aumento de su principal receptor en la superficie celular (RAGE).³⁸

Se ha sugerido que el desencadenante inicial por el que las concentraciones altas de glucosa alteran la función vascular es el desequilibrio entre la biodisponibilidad del óxido nítrico (ON) y la acumulación de especies reactivas de oxígeno (EROs), lo que se traduce en estrés oxidativo que conduce a disfunción endotelial.³⁹ El estrés oxidativo se define como un estado de desequilibrio en el que la producción de EROs, incluido el anión superóxido (O_2^-), peróxido de hidrógeno (H_2O_2) y radicales hidroxilos (OH), excede las defensas antioxidantes.³⁹ Hay varios sistemas enzimáticos que contribuyen a la formación de EROs, incluida la NADPH oxidasa, la xantina oxidasa y la fuga de electrones mitocondriales de la cadena de transporte de electrones. Las EROs se generan normalmente como un subproducto

natural del metabolismo del oxígeno y juegan un papel importante en la señalización celular. Sin embargo, las concentraciones de EROs pueden incrementarse dramáticamente en condiciones de estrés oxidativo, como insuficiencia cardíaca, isquemia-reperfusión y envejecimiento.⁴⁰ La NADPH oxidasa es un complejo enzimático multiproteico de cinco subunidades distribuidas en el citoplasma, las membranas citoplasmáticas y las vesículas fagocíticas. El complejo NADPH oxidasa se encuentra ampliamente distribuido en las células inmunitarias, así como en las células endoteliales, las células de músculo liso vascular y los miocitos cardíacos.⁴⁰ Las EROs generadas por NADPH oxidasa fueron inicialmente reconocidas como una fuente principal de EROs de la vasculatura y más tarde también de las EROs cardíacas.⁴⁰ Estudios previos han demostrado que la Ang II puede duplicar la producción de las EROs vasculares *in vivo* de una manera dependiente de NADPH.⁴¹ Aunque los mecanismos moleculares detallados para la señalización de la Ang II a través de la NADPH oxidasa todavía están en investigación, se ha formulado la hipótesis de una serie de posibles mediadores para la activación de la NADPH oxidasa. La Ang II puede activar la vía de la fosforilación de PLA2, PLD y PKC mediante la unión a receptores AT₁ y posteriormente activar una subunidad de oxidasa citosólica, la p47^{phox}, que puede migrar a la membrana plasmática para participar en el proceso de oxidación.⁴²

La Ang II es un péptido con propiedades proinflamatorias, capaz de inducir la síntesis de citocinas, quimiocinas y factores de crecimiento, lo que conduce a lesiones en diferentes órganos. Estos efectos proinflamatorios son generados mediante la unión a receptores AT₁, lo que trae como consecuencia la activación del NF-κB, ya sea de manera directa o de manera indirecta mediante la estimulación de otras vías, como la generación de EROs. Este factor de transcripción se describió en el decenio de 1980 y es uno de

los factores de transcripción más importantes que juega un papel crítico en la regulación de la inmunidad innata, las respuestas inflamatorias, el crecimiento celular y la apoptosis.⁴³

NF-κB se expresa ampliamente en diferentes tejidos de mamíferos, incluidos los humanos, y puede activarse mediante una variedad de estímulos. Las familias de citocinas y quimiocinas proinflamatorias, que incluyen el factor de necrosis tumoral (TNF) α, IL-1 e IL-6, el lipopolisacárido microbiano y las EROs, son los factores más comúnmente descritos que inducen la activación de NF-κB.⁴³ También se ha demostrado la capacidad de la Ang II para activar el NF-κB, lo que sugiere su papel como mediador intracelular. Se sabe que la Ang II induce daño en órganos diana en enfermedades cardiovasculares, hipertensivas y renales mediante la activación de una serie de citocinas proinflamatorias, quimiocinas y factores de crecimiento.⁴⁴

Los efectos proliferativos y promotores del crecimiento de Ang II pueden estar mediados, en parte, por la activación de la señalización del NF-κB. Por el contrario, los efectos clínicos beneficiosos de los inhibidores de la ECA y los bloqueadores del receptor AT₁ también pueden deberse, en parte, a sus efectos en la inhibición de la señalización del NF-κB.⁴⁵ La actividad proinflamatoria de la Ang II también se ha relacionado con la activación del inflammasoma NLRp3. Los inflammasomas son complejos citosólicos de alto peso molecular que median en la activación de las caspasas e inducen inflamación.⁴⁶ El inflammasoma NLRp3 se activa formando un complejo de NLRp3 constituido por una porción sensora que posteriormente se oligomeriza para luego reclutar a una proteína asociada con la apoptosis que contiene un dominio de reclutamiento de caspasa (ASC), que procesa la pro-caspasa 1 a caspasa 1 activa. La caspasa 1 activada facilita la conversión de pro-interleucina IL-1β en su forma madura IL-1β y, por tanto, desencadena una respuesta inflamatoria.⁴⁷

En este contexto, recientemente se demostró, utilizando un modelo de hipertensión inducida por infusión de Ang II murina, que el tratamiento con EMD638683 (un inhibidor selectivo de la activación del inflamasoma NLRp3) logró inhibir la fibrosis cardiaca, con una reducción significativa de la inflamación.⁴⁸ Además, se ha demostrado que el receptor RAGE induce hipertrofia cardiaca a través de la activación de la vía de señalización PKCs-ERK1/2 y NF- κ B- NLRp3-IL1 β , lo que sugiere que el eje RAGE-NLRp3 puede ser un mediador importante de hipertrofia de cardiomiocitos inducida por Ang II.⁴⁹ **Figura 3**

CONCLUSIONES

La Ang II es un péptido proinflamatorio que juega un papel clave en la aparición y progresión de la disfunción miocárdica y las enfermedades cardiovasculares durante la diabetes. Su participación incluye su relación con el eje AGEs/RAGE, el desequilibrio redox, la activación del factor de transcripción NF- κ B y el inflamasoma NLRp3. Todos estos mecanismos bioquímicos parecen interrelacionarse en complejas e intrincadas vías bioquímicas que tienen como efector común en algún punto la participación de la Ang II.

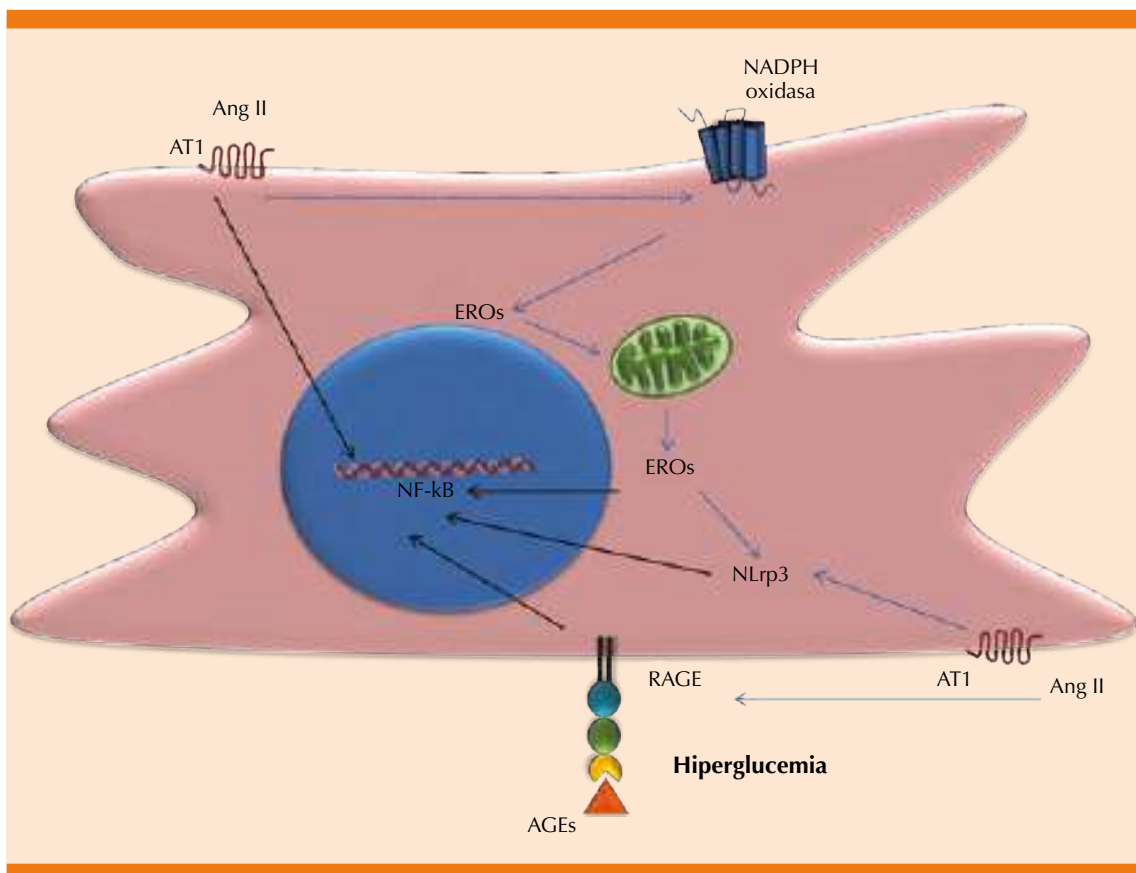


Figura 3. Relación de la Ang II con las principales vías bioquímicas de inducción de daño cardiovascular durante la diabetes: la angiotensina II (Ang II) puede inducir la producción de especies reactivas de oxígeno (EROs) promoviendo la activación de la NADPH oxidasa, lo que puede generar daño mitocondrial y más producción de EROs. Además, la Ang II puede activar el NF- κ B y el inflamasoma NLRp3 promoviendo un estado inflamatorio. Asimismo puede inducir la expresión del receptor RAGE que, al ser activado por los productos finales de glicación avanzada (AGEs), genera la activación del NF- κ B potenciando la respuesta inflamatoria.

REFERENCIAS

1. Chappell MC. Biochemical evaluation of the renin-angiotensin system: the good, bad, and absolute?. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2016; 310 (2): H137-H152. doi:10.1152/ajpheart.00618.2015.
2. Bader M. Tissue renin-angiotensin-aldosterone systems: Targets for pharmacological therapy. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2010; 50: 439-465. doi:10.1146/annurev.pharmtox.010909.105610.
3. Dell'Italia LJ. Translational success stories: angiotensin receptor 1 antagonists in heart failure. *Circ Res* 2011; 109 (4): 437-452. doi:10.1161/CIRCRESAHA.110.238550.
4. Nehme A, Zibara K. Efficiency and specificity of RAAS inhibitors in cardiovascular diseases: how to achieve better end-organ protection? *Hypertens Res* 2017; 40 (11): 903-909. doi:10.1038/hr.2017.65.
5. Tonelli M, Muntner P, Lloyd A, Manns B, et al; Alberta Kidney Disease Network. Risk of coronary events in people with chronic kidney disease compared with those with diabetes: a population-level cohort study. *Lancet* 2012; 380: 807-814. doi: 10.1016/S0140-6736(12)60572-8.
6. Soubrier F, Wei L, Hubert C, Clauser E, Alhenc-Gelas F, Corvol P. Molecular biology of the angiotensin I converting enzyme: II. Structure-function. Gene polymorphism and clinical implications. *J Hypertens* 1993; 11 (6): 599-604. doi: 10.1097/00004872-199306000-00003.
7. Carey RM, Padia SH. Angiotensin AT2 receptors: control of renal sodium excretion and blood pressure. *Trends Endocrinol Metab* 2008; 19 (3): 84-87. doi:10.1016/j.tem.2008.01.003.
8. Horiuchi M, Iwanami J, Mogi M. Regulation of angiotensin II receptors beyond the classical pathway. *Clin Sci (Lond)* 2012; 123 (4): 193-203. doi:10.1042/CS20110677.
9. Takimoto-Ohnishi E, Murakami K. Renin-angiotensin system research: from molecules to the whole body. *J Physiol Sci* 2019; 69 (4): 581-587. doi:10.1007/s12576-019-00679-4.
10. Santos RA, Simoes e Silva AC, Maric C, Silva D, et al. Angiotensin-(1-7) is an endogenous ligand for the G protein-coupled receptor Mas. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003; 100 (14): 8258-8263. doi:10.1073/pnas.1432869100.
11. Gao J, Marc Y, Iturriz X, Leroux V, Balavoine F, Llorens-Cortes C. A new strategy for treating hypertension by blocking the activity of the brain renin-angiotensin system with aminopeptidase A inhibitors. *Clin Sci (Lond)* 2014; 127 (3): 135-148. doi:10.1042/CS20130396.
12. Hrenak J, Paulis L, Simko F. Angiotensin A/Alamandine/MrgD Axis: another clue to understanding cardiovascular pathophysiology. *Int J Mol Sci* 2016; 17 (7): 1098. 2016. doi:10.3390/ijms17071098.
13. Ferrario CM, Ahmad S, Nagata S, Simington SW, et al. An evolving story of angiotensin-II-forming pathways in rodents and humans. *Clin Sci (Lond)* 2014; 126 (7): 461-469. doi:10.1042/CS20130400.
14. Ganten D, Minnich JL, Granger P, Hayduk K, et al. Angiotensin-forming enzyme in brain tissue. *Science* 1971; 173 (3991): 64-65. doi:10.1126/science.173.3991.64
15. van Kats JP, Danser AH, van Meegen JR, Sassen LM, Verdouw PD, Schalekamp MA. Angiotensin production by the heart: a quantitative study in pigs with the use of radiolabeled angiotensin infusions. *Circulation* 1998; 98 (1): 73-81. doi:10.1161/01.cir.98.1.73.
16. Singh VP, Le B, Rhode R, Baker KM, Kumar R. Intracellular angiotensin II production in diabetic rats is correlated with cardiomyocyte apoptosis, oxidative stress, and cardiac fibrosis [published correction appears in *Diabetes* 2009; 58 (3): 770]. *Diabetes* 2008; 57 (12): 3297-3306. doi:10.2337/db08-0805.
17. Peters J, Farrenkopf R, Clausmeyer S, Zimmer J, et al. Functional significance of prorenin internalization in the rat heart. *Circ Res* 2002; 90 (10): 1135-1141. doi:10.1161/01.res.0000019242.51541.99.
18. Singh VP, Le B, Bhat VB, Baker KM, Kumar R. High-glucose-induced regulation of intracellular ANG II synthesis and nuclear redistribution in cardiac myocytes. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2007; 293 (2): H939-H948. doi:10.1152/ajpheart.00391.2007.
19. Sanghi S, Kumar R, Smith M, Baker KM, Dostal DE. Activation of protein kinase A by atrial natriuretic peptide in neonatal rat cardiac fibroblasts: role in regulation of the local renin-angiotensin system. *Regul Pept* 2005; 132 (1-3): 1-8. doi:10.1016/j.regpep.2005.06.007.
20. Singh VP, Baker KM, Kumar R. Activation of the intracellular renin-angiotensin system in cardiac fibroblasts by high glucose: role in extracellular matrix production. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2008; 294 (4): H1675-H1684. doi:10.1152/ajpheart.91493.2007.
21. Wu C, Lu H, Cassis LA, Daugherty A. Molecular and pathophysiological features of angiotensinogen: A mini review. *N Am J Med Sci (Boston)* 2011; 4 (4): 183-190. doi:10.7156/v4i4p183.
22. Nagata S, Kato J, Sasaki K, Minamino N, Eto T, Kitamura K. Isolation and identification of proangiotensin-12, a possible component of the renin-angiotensin system. *Biochem Biophys Res Commun* 2006; 350 (4): 1026-1031. doi:10.1016/j.bbrc.2006.09.146.
23. Ferrario CM, VonCannon J, Jiao Y, Ahmad S, et al. Cardiac angiotensin-(1-12) expression and systemic hypertension in rats expressing the human angiotensinogen gene. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2016; 310 (8): H995-H1002. doi:10.1152/ajpheart.00833.2015.
24. Zheng J, Wei CC, Hase N, Shi K, et al. Chymase mediates injury and mitochondrial damage in cardiomyocytes during acute ischemia/reperfusion in the dog. *PLoS One* 2014; 9 (4): e94732. doi:10.1371/journal.pone.0094732.
25. Krenning G, Zeisberg EM, Kalluri R. The origin of fibroblasts and mechanism of cardiac fibrosis. *J Cell Physiol* 2010; 225 (3): 631-637. doi:10.1002/jcp.22322.
26. Miller RG, Costacou T, Orchard TJ. Risk factor modeling for cardiovascular disease in type 1 diabetes in the Pittsburgh

- Epidemiology of Diabetes Complications (EDC) Study: A comparison with the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Study (DCCT/EDIC). *Diabetes* 2019; 68 (2): 409-419. doi:10.2337/db18-0515.
27. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators, Yusuf S, Sleight P, et al. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients [published correction appears in 2000; 342 (18): 1376] [published correction appears in N Engl J Med 2000; 342 (10): 748]. *N Engl J Med* 2000; 342 (3): 145-153. doi:10.1056/NEJM200001203420301.
 28. Bugger H, Abel ED. Molecular mechanisms of diabetic cardiomyopathy. *Diabetologia* 2014; 57 (4): 660-671. doi:10.1007/s00125-014-3171-6.
 29. Aguilar D, Deswal A, Ramasubbu K, Mann DL, Bozkurt B. Comparison of patients with heart failure and preserved left ventricular ejection fraction among those with versus without diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 2010; 105 (3): 373-377. doi:10.1016/j.amjcard.2009.09.041.
 30. Fiordaliso F, Cuccovillo I, Bianchi R, Bai A, et al. Cardiovascular oxidative stress is reduced by an ACE inhibitor in a rat model of streptozotocin-induced diabetes. *Life Sci* 2006; 79 (2): 121-129. doi:10.1016/j.lfs.2005.12.036.
 31. Devereux RB, Roman MJ, Paranicas M, O'Grady MJ, et al. Impact of diabetes on cardiac structure and function: the strong heart study. *Circulation* 2000; 101 (19): 2271-2276. doi:10.1161/01.cir.101.19.2271.
 32. Westermann D, Rutschow S, Jäger S, Linderer A, et al. Contributions of inflammation and cardiac matrix metalloproteinase activity to cardiac failure in diabetic cardiomyopathy: the role of angiotensin type 1 receptor antagonism. *Diabetes* 2007; 56 (3): 641-646. doi:10.2337/db06-1163.
 33. Singh VP, Le B, Khode R, Baker KM, Kumar R. Intracellular angiotensin II production in diabetic rats is correlated with cardiomyocyte apoptosis, oxidative stress, and cardiac fibrosis [published correction appears in *Diabetes* 2009; 58 (3): 770]. *Diabetes* 2008; 57 (12): 3297-3306. doi:10.2337/db08-0805.
 34. Mosquera JA. Papel del receptor para compuestos de glicosilación avanzada (RAGE) en la inflamación. *Invest Clin* 2010; 51 (2): 257-268.
 35. Manigrasso MB, Juranek J, Ramasamy R, Schmidt AM. Unlocking the biology of RAGE in diabetic microvascular complications. *Trends Endocrinol Metab* 2014; 25 (1): 15-22. doi:10.1016/j.tem.2013.08.002.
 36. Pickering RJ, Tikellis C, Rosado CJ, Tzorotes D, et al. Transactivation of RAGE mediates angiotensin-induced inflammation and atherogenesis. *J Clin Invest* 2019; 129 (1): 406-421. doi:10.1172/JCI99987.
 37. Muñoz N, Pedrañeja A, Mosquera J. Angiotensin II induces increased myocardial expression of receptor for advanced glycation end products, monocyte/macrophage infiltration and circulating endothelin-1 in rats with experimental diabetes. *Can J Diabetes* 2020; S1499-2671 (20) 30083-6. doi:10.1016/j.cjcd.2020.03.010.
 38. López-Díez R, Shekhtman A, Ramasamy R, Schmidt AM. Cellular mechanisms and consequences of glycation in atherosclerosis and obesity. *Biochim Biophys Acta* 2016; 1862 (12): 2244-2252. doi:10.1016/j.bbadis.2016.05.005.
 39. Creager MA, Lüscher TF, Cosentino F, Beckman JA. Diabetes and vascular disease: pathophysiology, clinical consequences, and medical therapy: Part I. *Circulation* 2003; 108 (12): 1527-1532. doi:10.1161/01.CIR.0000091257.27563.32.
 40. Xiao L, Pimentel DR, Wang J, Singh K, Colucci WS, Sawyer DB. Role of reactive oxygen species and NAD(P)H oxidase in alpha(1)-adrenoceptor signaling in adult rat cardiac myocytes. *Am J Physiol Cell Physiol* 2002; 282 (4): C926-C934. doi:10.1152/ajpcell.00254.2001.
 41. Rajagopalan S, Kurz S, Münzel T, Tarpey M, et al. Angiotensin II-mediated hypertension in the rat increases vascular superoxide production via membrane NADH/NADPH oxidase activation. Contribution to alterations of vasomotor tone. *J Clin Invest* 1996; 97 (8): 1916-1923. doi:10.1172/JCI118623.
 42. Hitomi H, Kiyomoto H, Nishiyama A. Angiotensin II and oxidative stress. *Curr Opin Cardiol* 2007; 22 (4): 311-315. doi:10.1097/HCO.0b013e3281532b53.
 43. Gilmore TD. Introduction to NF-kappaB: players, pathways, perspectives. *Oncogene* 2006; 25 (51): 6680-6684. doi:10.1038/sj.onc.1209954.
 44. Ruiz-Ortega M, Lorenzo O, Rupérez M, König S, Wittig B, Egido J. Angiotensin II activates nuclear transcription factor kappaB through AT(1) and AT(2) in vascular smooth muscle cells: molecular mechanisms. *Circ Res* 2000; 86 (12): 1266-1272. doi:10.1161/01.res.86.12.1266.
 45. Costa JC, Costa RS, Silva CG, Coimbra TM. Enalapril reduces the expression of nuclear factor-kappaB and c-Jun N-terminal kinase in the renal cortices of five-sixths-nephrectomized rats. *Am J Nephrol* 2006; 26 (3): 281-286. doi:10.1159/000093960.
 46. Abderrazak A, Syrovets T, Couchie D, El Hadri K, et al. NLRP3 inflammasome: from a danger signal sensor to a regulatory node of oxidative stress and inflammatory diseases. *Redox Biol* 2015; 4: 296-307. doi:10.1016/j.redox.2015.01.008.
 47. Kang TB, Yang SH, Toth B, Kovalenko A, Wallach D. Activation of the NLRP3 inflammasome by proteins that signal for necroptosis. *Methods Enzymol* 2014; 545: 67-81. doi:10.1016/B978-0-12-801430-1.00003-2.
 48. Gan W, Ren J, Li T, Lv S, et al. The SGK1 inhibitor EMD638683, prevents Angiotensin II-induced cardiac inflammation and fibrosis by blocking NLRP3 inflammasome activation. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis* 2018; 1864 (1): 1-10. doi:10.1016/j.bbadis.2017.10.001.
 49. Lim S, Lee ME, Jeong J, Lee J, et al. sRAGE attenuates angiotensin II-induced cardiomyocyte hypertrophy by inhibiting RAGE-NFkB-NLRP3 activation. *Inflamm Res* 2018; 67 (8): 691-701. doi:10.1007/s00011-018-1160-9.